

Assistert befruktning med ett embryo

Sammendrag

Bakgrunn. For å redusere hyppigheten av flerlingfødsler etter assistert befruktning har Rikshospitalet innført som rutine å tilbakeføre kun ett embryo til pasienter der det er stor sannsynlighet for graviditet.

Materiale og metode. Resultatene av praksisen med å tilbakeføre kun ett embryo (elective single embryo transfer, eSET) fra oppstart i november 2004 frem til sommeren 2005 omtales. Tre kriterier måtte være oppfylt: alder ≤ 35 år, første eller annet behandlingsforsøk, minst ett embryo av meget god kvalitet.

Resultater og fortolkning. Av 644 tilbakeføringer var det 163 tilfeller der samtlige tre kriterier for tilbakeføring av ett embryo var oppfylt. Av disse pasientene hadde 54 (33 %) på undersøkelsestidspunktet født eller skulle føde. Til sammenlikning gjaldt dette 85 av de 369 (23 %) som fikk tilbakeført to embryoer. Den samlede graviditetsfrekvensen (32,4 %) var noe lavere enn tidligere (34 %).

I gruppen som tilfredsstilte alle tre kriterier hadde 60 % av pasientene embryoer egnet for nedfrysing. Den kumulative graviditetsfrekvens per startet behandling vil sannsynligvis øke når også graviditetene etter senere tilbakeføring av tinte embryoer regnes med. Den samlede tvillingfrekvens ble redusert med en firedel, til 18,1 %, men bør kunne reduseres ytterligere, for eksempel ved å heve aldersgrensen for innsetting av kun ett befruktet egg.

Det må være en forutsetning for en utvidet strategi med innsetting av kun ett embryo at fagmiljøene og myndighetene i samarbeid utarbeider en finansieringsordning som er tilpasset en slik praksis.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 3082

Gudvor Ertzeid
gudvor.ertzeid@rikshospitalet.no
Peter Fedorcsak
Thomas Åbyholm
Tom Tanbo
Kvinneklivnikken
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0027 Oslo

Ved assistert befruktning øker sjansen for graviditet når det blir tilbakeført flere embryoer, men også sannsynligheten for flerlingsvangerskap – med økt risiko for obstetriske og neonatale komplikasjoner. For å redusere hyppigheten av flerlingfødsler etter in vitro-fertilisering (IVF) og intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) ble antall tilbakeførte embryoer redusert fra tre til to i løpet av 1990-årene. Praksis ble endret som følge av en bedret implantasjonsrate, dvs. en økt sannsynlighet for graviditet per tilbakeført embryo. Dette medførte at antall trillingfødsler ble dramatisk redusert. Tvillinghyppigheten var uforandret (1).

Europeiske samleresultater av assistert befruktning har i flere år vist en nokså uforandret frekvens av flerlingfødsler på 26–27 % (2). Siste årsrapport fra Medisinsk fødselsregister viste tilsvarende tall for Norge – i 2002 var 27,5 % av fødslene etter in vitro-fertilisering/intracytoplasmatisk spermieinjeksjon flerlingfødsler (244 tvillingfødsler og to trillingfødsler) (3).

De nordiske land har i mange år vært toneangivende i arbeidet med å redusere tvillinghyppigheten (4), og et europeisk konsensusmøte i 2002 konkluderte med at målet for assistert befruktning er fødsel av ett friskt barn – tvillingvangerskap er å anse som en komplikasjon (5).

Retrospektive studier for å identifisere pasienter der det er økt risiko for flerlingfødsel, har vist at det først og fremst er kvinnens alder, men også antall innsatte embryoer av god kvalitet som kan predikere dette (6). Prospektive, randomiserte studier der man har benyttet noe forskjellige kriterier for alder og embryokvalitet for tilbakeføring av ett versus to embryoer, viste at det var mulig å redusere hyppigheten av flerlingfødsler. Den samlede graviditetsfrekvensen ble heller ikke redusert i vesentlig grad (7–10). Hvis man derimot førte tilbake kun ett embryo til en uselektet gruppe pasienter, ble graviditetsfrekvensen nesten halvert for kvinner som fikk tilbakeført ett embryo i forhold til dem som fikk tilbakeført to (11).

For å redusere hyppigheten av flerling-

fødsler har man i land som Sverige og Belgia lovregulert hvor mange embryoer som kan tilbakeføres. I Norge er assistert befruktning regulert av bioteknologiloven. Da loven sist ble revidert, vurderte man å regulere ved forskrift hvor mange embryoer som kunne tilbakeføres, men valgte til slutt å overlate beslutningen til fagmiljøene (12).

Ved Rikshospitalet var knapt 24 % av fødslene etter in vitro-fertilisering/intracytoplasmatisk spermieinjeksjon i 2003 flerlingfødsler. Nesten 40 % av barna (119/306) hadde følgelig måttet dele livmor. Vi presenterer her våre resultater etter at vi rutinemessig begynte å sette tilbake kun ett embryo hos pasienter der det var stor sannsynlighet for graviditet – for å redusere hyppigheten av flerlingfødsler.

Materiale og metode

Tilbakeføring av ett embryo (elective single embryo transfer, eSET) ble innført som rutine hos en selektert gruppe pasienter 22.11.2004. Dette materialet beskriver resultatene fra oppstart og frem til utgangen av juni 2005. I løpet av denne perioden ble det utført totalt 644 behandlinger med tilbakeføring av ferske embryoer etter in vitro-fertilisering/intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Utfallet av disse tilbakeføringene beskrives nærmere.

Proseduren krevde oppfyllelse av tre kriterier: alder ≤ 35 år, første eller annet behandlingsforsøk, minst ett embryo av meget god kvalitet bedømt ved hjelp av et morfologisk skåringssystem (13). I tillegg fikk noen pasienter i alderen 36–40 år tilbakeført kun ett embryo av andre årsaker (medisinsk SET, mSET), enten fordi vi av medisinske grunner mente det var ønskelig eller fordi pasienten selv ønsket det av frykt for tvillinger. Pasienter som ikke oppfylte samtlige tre kriterier fikk satt inn to embryoer (double embryo transfer, DET), og det ble selvfølgelig kun satt inn ett embryo hvis det ikke var flere tilgjengelig (SET).

! Hovedbudskap

- Det bør bli færre flerlingfødsler etter assistert befruktning
- Tilbakeføring av kun ett embryo til selekterte pasienter reduserte tvillingfrekvensen med en firedel
- For å redusere tvillingfrekvensen ytterligere bør fagmiljø og myndigheter samarbeide om en utvidet ettembryostrategi

Tabell 1 Antall behandlinger med tilbakeføring av ett eller to embryoer, gjennomsnittsalder hos pasientene, antall graviditeter og utfallet av graviditetene

	Ett embryo	To embryoer	Ett embryo av medisinske årsaker	Ett embryo fordi det ikke var flere
Antall behandlinger	163	369	19	93
Alder (år)	31,2	35,1	37,1	35,2
Antall graviditeter (%)	69 (42)	128 (34)	3 (16)	9 (10)
Aborter/tubargraviditeter	15	43	2	6
Fødsler/pågående svangerskap (%)	54 (33)	85 (23)	1	3
Tvillinger (%)	3 (5) ¹	23 (27)	0	0

¹ Ett embryo kan resultere i monozygote tvillinger

Resultater

Av 644 tilbakeføringer var det 163 tilfeller (25 %) der alle tre kriterier for tilbakeføring av ett embryo var oppfylt. 19 pasienter fikk tilbakeført ett embryo av medisinske årsaker, og hos 93 ble det innsatt kun ett embryo fordi det bare var ett tilgjengelig. De fleste (369 pasienter) fikk innsatt to befruktede egg (tab 1). Gjennomsnittsalderen for dem som tilfredsstilte alle de tre kriteriene var som forventet lavere enn i de andre gruppene.

I gruppen som tilfredsstilte alle tre kriterier hadde 60 % (99/163) av pasientene overtallige embryoer egnet for nedfrysing, mot bare 17 % (66/369) av dem som fikk tilbakeført to. Implantasjonsraten var også høyere (69/163–42 %) enn i den andre gruppen (151/738–20 %).

Antall graviditeter, antall fostersekker og utfallet av graviditetene per 27.11. 2005 er vist i tabell 1. 33 % (54/163) av dem som tilfredsstilte alle tre kriterier hadde da født eller skulle føde, det samme gjaldt bare 23 % (85/369) av dem som fikk tilbakeført to embryoer. Den samlede tvillingfrekvensen ble redusert til 18,1 % (26/143), mens hyppigheten av tvillinger i gruppen som fikk tilbakeført to embryoer var 27 %. Den samlede graviditetsfrekvensen ble noe lavere (209/644–32,4 %) enn den var før innføringen av den nye prosedyren i 2004, da den lå på 34 %.

Diskusjon

For å redusere tvillingfrekvensen etter assistert befruktning har Rikshospitalet innført rutinemessig tilbakeføring av kun ett embryo til pasienter der det er stor sannsynlighet for graviditet. Dette resulterte i at tvillingfrekvensen ble redusert med omtrent en firedel, uten at den samlede graviditetsfrekvensen ble vesentlig redusert. De fleste pasientene i gruppen med tilbakeføring av bare ett embryo fikk dessuten fryst ned overtallige embryoer, slik at den kumulative graviditetsfrekvens per startet behandlingssyklus vil øke når også graviditetene som følge av senere tilbakeføring av tinte embryoer regnes med (9).

Embryokvaliteten blir redusert under fryse- og tineprosessen, og mange embryoer vil

ikke overleve opptiningen. Finland har vært et foregangsland når det gjelder tilbakeføring av ett embryo og i utviklingen av et godt fryseprogram. Ved å øke embryooverlevelsesfrekvensen og dermed den kumulative graviditetsraten per startet behandlingssyklus vil færre pasienter ha behov for ny behandling med hormonstimulering og eggutenting. Omtrent en tredel av fødsleene etter assistert befruktning i Finland i 2002 var resultat av tilbakeføring av opptinte embryoer (14).

I Norge betaler pasientene en egenandel på kr 19 500 for tre behandlinger (in vitro-fertilisering/intracytoplasmatisk spermieinjeksjon) med tilbakeføring av ferske embryoer, men for behandling med tilbakeføring av tinte embryoer eksisterer det ingen refusjonsordning for fertilitetsklinikkene.

Det finnes flere utenlandske studier vedrørende kostnadseffektiviteten av et program med tilbakeføring av ett embryo (15–17). For samfunnet synes denne prosedyren å være mest kostnadseffektiv når alle utgifter (inkludert kostnadene forbundet med langtidssykkelighet) tas med (18).

Infertile par ønsker seg som regel mer enn ett barn, og de har gjerne en positiv holdning til tvillinger. Ønsket om barn er ofte så sterkt at de aksepterer den økte risikoen som er forbundet med tvillingssvangerskap og -fødsel. Det å få gjennomført tilbakeføring av bare ett embryo krever derfor mye informasjon fra den som er ansvarlig for behandlingen. Pasientenes ønske om tvillinggraviditet fremgår også av en dansk metodevurdering om hvor mange embryoer som bør tilbakeføres. Konklusjonen i rapporten er at man ikke ubetinget vil anbefale innsetting av ett embryo fremfor innsetting av to (19).

Nåværende praksis ved Rikshospitalet resulterte i at 25 % av pasientene fikk utført innsetting av ett embryo. For en tredel av disse vil behandlingen resultere i barn, men de fleste vil måtte gjennomgå ny behandling. Tvillingfrekvensen ble redusert til 18,1 %, men bør kunne reduseres ytterligere ved å utvide kriteriene for prosedyren. For eksempel kan aldersgrensen heves noe.

En forutsetning for en utvidelse av tilbudet vil være at myndighetene etter råd fra fagmiljøene utarbeider en finansieringsord-

ning som er tilpasset en strategi med økt bruk av tilbakeføring av bare ett embryo. Det vil gjøre helsevesenet bedre i stand til å ivareta pasientens ønske om barn og unngå uønskede flerlingfødsler.

Litteratur

1. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998; 339: 573–7.
2. Andersen AN, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004; 19: 490–503.
3. Medisinsk fødselsregister. www.uib.no/mfr (20.11.2005).
4. Hazekamp J, Bergh C, Wennerholm U-B et al. Avoiding multiple pregnancies in ART. Consideration of new strategies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1217–9.
5. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod* 2003; 18: 455–7.
6. Strandell A, Bergh C, Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rate. *Hum Reprod* 2000; 15: 2520–5.
7. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K et al. Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 2581–7.
8. Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C et al. One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1900–3.
9. Thurin AT, Hausken J, Hillensjø T et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351: 2392–402.
10. Lukassen HGM, Braat DD, Wetzels AMM et al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 702–8.
11. Montfoort APA, Fiddelers AAA, Janssen JM et al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 338–43.
12. Ot.prp. nr. 64 (2002–2003). Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven).
13. Van den Abbel E, Van der Elst J, Van Waesberhe L et al. Hyperstimulation: the need for cryopreservation of embryos. *Hum Reprod* 1988; 3 (suppl 2): 53–7.
14. Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Gissler M. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? *Hum Reprod* 2004; 19: 2439–41.
15. Wölner-Hanssen P, Rydhström H. Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Hum Reprod* 1998; 13: 88–94.
16. De Sutter P, Gerris J, Dhont M. A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2002; 17: 2891–6.
17. De Sutter P, Gerris J, Dhont M. A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI: a sensitivity analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1361.
18. Gerris J. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 105–21.
19. Ingerslev HJ, Poulsen PB, Kesmodel U et al. Should one or two embryos be transferred in IVF? A health technology assessment. Danish Health Technology Assessment 2005; 7. www.dacea.dk (20.11.2005).

Manuskriptet ble mottatt 6.12. 2005 og godkjent 11.8. 2006. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.